

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 84114853.9

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 C 99/00**
C 07 C 99/12
//C07C101/04, C07C101/18

⑲ Anmeldetag: 06.12.84

③① Priorität: 07.12.83 CH 6532/83

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.06.85 Patentblatt 85/25

④④ Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI NL

⑦① Anmelder: LONZA AG

Gampel/Wallis(CH)

⑦② Erfinder: Jolidon, Synèse, Dr.
Weidenstrasse 42
CH-4106 Therwil(CH)

⑦③ Erfinder: Meul, Thomas, Dr.
Belfrinstrasse 21
CH-3930 Visp(CH)

⑦④ Vertreter: Weinhold, Peter, Dr. et al,
Patentanwälte Dr. V. Schmied-Kowarzik Dipl.-Ing. G.
Dannenberg Dr. P. Weinhold Dr. D. Gudel Dipl.-Ing. S.
Schubert Dr. P. Barz Siegfriedstrasse 8
D-8000 München 40(DE)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 3-Aminocarbonsäure (estern).

⑤⑦ Optisch Aktive 3-Aminocarbonsäureester sowie die freien, optisch aktiven 3-Aminocarbonsäuren werden, ausgehend von β -Ketosäureestern und chiralen Aminen über die Diastereomertrennung von N-substituierten Aminosäureesterhydrochloriden hergestellt.

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 3-Aminocarbon-
säureestern)

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven 3-Aminocarbonensäureestern aus den entsprechenden β -Ketosäureestern und der entsprechenden Säuren durch Verseifung der Ester.

Diese Verbindungen sind Grundbausteine, welche in ihrer β -Lactamform in zahlreichen Antibiotika und in optisch aktiver Form in natürlich vorkommenden Peptiden enthalten sind.

Es ist bekannt, optisch aktive β -Aminosäuren durch Hydrogenolyse von chiralen Enaminen mit 10% Palladiumhydroxid auf Kohle oder mit Natriumcyanoborhydrid in optischen Reinheiten von 3 - 28% und Ausbeuten von 11 - 32% herzustellen [Furukawa et al, Chem. Pharm.Bull. 27(9) 2223-2226 (1979)].

Als nachteilig erwiesen sich bei diesem Verfahren die schlechten optischen Reinheiten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, das die Herstellung optisch aktiver 3-Aminocarbonsäureester und entsprechend die Säuren durch Verseifung in hohen optischen Ausbeuten erlaubt.

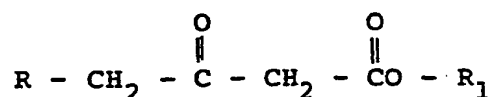
Erfindungsgemäss wird dies nach dem Patentanspruch 1 erreicht, indem man einen β -Ketosäureester mit einem chiralen Amin in das entsprechende Enamin überführt. Aufgrund des einge-

bauten chiralen Hilfsstoffes nimmt die nachfolgende Hydrierung in Gegenwart eines Platinkatalysators zu N-substituierten Aminosäureestern einen diastereoselektiven Verlauf. Die Trennung des anfallenden diastereomeren Gemisches vollzieht sich über die entsprechenden, mit Salzsäuregas in wasserfreien Lösungsmitteln herstellbaren Hydrochloride, wobei man deren unterschiedliches Löslichkeitsverhalten ausnutzt.

Darauffolgende Neutralisation des gewünschten Hydrochlorids und Abspaltung des N-Substituenten durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Palladiumkatalysators führt zum gewünschten optisch aktiven 3-Aminocarbonsäureester, der sich durch Verseifung in die entsprechende, optisch aktive 3-Aminocarbonsäure umwandeln lässt.

Bei dieser Reaktionsfolge ist es von entscheidender Bedeutung, dass man zur Hydrierung der Enamin-Doppelbindung den selektiveren Platinkatalysator verwendet, der eine gleichzeitige Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe vermeidet. Mit Hilfe des Palladiumkatalysators gelingt die Entfernung der chiralen Hilfsgruppe, nachdem auf der Stufe der Hydrochloride das gewünschte Diastereomer angereichert wurde.

Als β -Ketosäureester kommen Verbindungen der Formel



in Frage, worin R = H oder Alkyl, geradkettig oder verzweigt, substituiert oder unsubstituiert, oder Benzyl, substituiert oder unsubstituiert, und R_1 = Alkyl, geradkettig oder ver-

zweigt, substituiert oder unsubstituiert, oder Benzyl, substituiert oder unsubstituiert, bedeutet.

Vorzugsweise Verbindungen sind solche mit $R = H$, oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Benzyl und $R_1 = \text{Alkyl}$ mit 1 bis 4 C-Atomen.

Die Umsetzung zum Enamin wird mit Vorteil mit optisch aktivem 1-Phenylethylamin als chiralem Amin durchgeführt. Dabei verfährt man in üblicher Weise in einem Lösungsmittel in Gegenwart saurer Katalysatoren.

Die sich anschliessende Hydrierung des Enamins zum N-substituierten Aminosäureester wird in Gegenwart eines Platinkatalysators durchgeführt, der 2 bis 10%, vorzugsweise 5% Platin auf einem Trägermaterial wie Bimsstein, Kohle, Silicagel oder Tonerde, mit Vorteil aber Kohle, aufweisen kann.

Die Katalysatormenge kann gering gehalten werden. Sie beträgt zweckmässigerweise 3 bis 5 Gew.%, vorzugsweise 4 Gew.%, bezogen auf eingesetztes Enamin.

Die Umsetzungstemperatur wählt man zweckmässig zwischen 20 bis 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur.

Die Hydrierung wird bevorzugt bei Normaldruck durchgeführt.

Nach dieser Reduktion entsteht ein Diastereomergemisch aus RR- und RS- oder SS- und SR-Diastereomer.

Die darauffolgende Umsetzung zu den entsprechenden diastereomeren Hydrochloriden wird zweckmässig mit Ueberschuss an Salzsäuregas in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie Ether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise in Ether durchgeführt.

Die diastereomeren Hydrochloride werden dann zur Trennung des Diastereomeren-Gemischs verwendet, was zweckmässig durch Umkristallisation in geeigneten Lösungsmitteln bzw. Lösungsmittelgemischen erfolgt. Dies können aliphatische Alkohole mit C_1 bis C_5 -Kette, wie z.B. Methanol, Ethanol oder Butanol, sein, wobei im Falle des Methanols durch Zusatz von Ketonen oder Carbonsäureestern, wie Aceton oder Essigester, der Kristallisationsvorgang eingeleitet werden kann. Auch Gemische von chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform oder Methylenchlorid, mit Ketonen oder Carbonsäureestern sind geeignet. Diese Prozedur kann zwecks Erzielung eines reinen Diastereomers mehrmals wiederholt werden. In der Regel wird nach 2-maliger Umkristallisation eine Anreicherung grösser als 95% eines Diastereomers erreicht.

Das weitgehend optisch reine Hydrochlorid kann auf übliche Weise durch Zugabe einer geeigneten Base, wie z.B. wässrige Ammoniaklösung, neutralisiert werden.

Anschliessend wird der vorliegende N-substituierte 3-Aminocarbonsäureester einer Hydrogenolyse unterzogen.

Man arbeitet dazu in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, der 2 bis 10%, vorzugsweise 5% Palladium, auf Trägermaterialien wie Bimsstein, Kohle oder Tonerde, vorzugsweise Kohle, besetzen kann, wobei vorzugsweise alkoholische Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Propanol verwendet werden können.

Die Katalysatormenge beträgt zweckmässig 9 bis 15 Gew.%, vorzugsweise 9 bis 12 Gew.%, bezogen auf eingesetzten N-substituierten 3-Aminocarbonsäureester.

Die Umsetzungstemperatur wählt man zweckmässig zwischen 20 bis 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur.

Der Hydrierdruck kann zwischen 1×10^5 bis 1×10^6 Pa liegen, vorzugsweise arbeitet man unter Normaldruck.

Nach üblicher Aufarbeitung durch Trennen vom Katalysator, Eindampfen der Lösung und Destillation, kann man den optisch aktiven 3-Aminocarbonsäureester isolieren.

Zur Herstellung der freien, optisch aktiven Aminocarbonsäuren wird der 3-Aminocarbonsäureester in einem letzten Schritt verseift. Dies geschieht durch Erhitzen des Aminoesters auf Temperaturen von zweckmässig 80 bis 90°C, vorzugsweise 85°C, in saurem Medium. Als saures Medium werden zweckmässig Mineralsäuren, wie konzentrierte Salzsäure, angewendet. Die Umsetzungszeit beträgt zweckmässig zwischen 3 und 6 Stunden. Nach üblicher Aufarbeitung, z.B. in der Folge Abdampfen des sauren Mediums, Aufnahme des Rückstandes in einem alkoholischen Lösungsmittel, Neutralisation

des Hydrochlorids durch Zugabe eines organischen Amins, können die freien 3-Aminocarbonsäuren erhalten werden.

Die auf diese Weise hergestellten optisch aktiven 3-Aminocarbonsäure liegen in einer optischen Reinheit von grösser als 90% vor.

Das Verfahren der Erfindung wird in Beispiel 1 anhand der Herstellung von R-(-)-3-Aminobuttersäure demonstriert.

Acetessigsäuremethylester wird mit R-(+)-1-Phenylethylamin und Essigsäure in Toluol umgesetzt.

Man erhält nach üblicher Aufarbeitung durch Abdampfen des Lösungsmittels und Hochvakuumdestillation das entsprechende Enamin.

Dieses wird darauffolgend wie beschrieben hydriert, zweckmässig in Methanol als Lösungsmittel.

Nach Aufarbeiten durch Abdampfen des Lösungsmittels und Hochvakuumdestillation wird der entsprechende 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäuremethylester als Diastereomergemisch erhalten, wobei eine Anreicherung des RR-Isomers festzustellen ist.

Für die darauffolgende Hydrochloridbildung löst man das Diastereomergemisch vorzugsweise in Ether und sättigt es anschließend mit Salzsäuregas.

Nach der Filtration und Trocknung des ausgefallenen Kristallbreies kann das reine Hydrochlorid wiederum als Diastereomergemisch erhalten werden.

Zur Trennung dieses Diastereomergemisches werden die Hydrochloride heiss aus Methanol/Aceton umkristallisiert.

Nach zweimaliger Umkristallisation erzielt man eine Anreicherung des RR-Isomers von mindestens 95%.

Das weitgehend reine Diastereomer wird zur Erzielung des enantiomeren Endprodukts in einem ersten Schritt durch Zugabe von wässriger Ammoniaklösung neutralisiert. Das freie Amin kann dann nach zweckmässiger Isolation durch Extraktion oder Destillation zur Abspaltung des Methylbenzylsubstituenten einer Hydrogenolyse in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unterzogen werden. Die sich anschliessende Destillation ergibt den R-(-)-3-Aminobuttersäuremethylester, der zur R-(-)-3-Aminobuttersäure verseift werden kann. Die optische Reinheit der so hergestellten R-(-)-3-Aminobuttersäure ist grösser als 90%.

Die gleiche Synthese kann auch mit S-(-)-1-Phenylethylamin durchgeführt werden. Man erhält dann in der gleichen optischen Reinheit den S-(+)-3-Aminobuttersäuremethylester, resp. die S-(+)-3-Aminobuttersäure.

Die Beispiele 2 bis 4 zeigen das erfindungsgemässe Verfahren für die Herstellung der Aminopentan-, Aminohexan- sowie Amino-benzylbuttersäureestern.

Beispiel 1Herstellung von optisch aktiven 3-Aminobuttersäuren1.1 Herstellung von 3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-butensäureestern

a) Eine Mischung aus 54,6 g (0,47 Mol) Acetessigsäuremethylester, 54,5 g (0,45 Mol) R-(+)-1-Phenylethylamin und 1,0 g Essigsäure wurde in 150 ml Toluol 2 Std am Rückfluss gehalten. Das Reaktionswasser (8,3 ml; 102% der Theorie) wurde über einen Wasserabscheider entfernt. Anschliessend wurde die Lösung im Rotationsverdampfer eingedampft und im Hochvakuum destilliert. Dabei isolierte man als Hauptfraktion (Sdp._{0,4}:108°C) 84,6 g (86%) R-(-)-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-butensäuremethylester als farbloses Oel. $[\alpha]_D^{25}$ (c = 2; EtOH) = -545°.

UV (in EtOH): $\lambda_{\max.}$ = 287 nm

IR (Film): 3280 (NH), 1655 (COOCH₃), 1605/1492 (Ar),
1270 (O-CH₃), 760/700 (5 benachbarte arom. H's)

NMR (CDCl₃): 1,50 (d; J = 7 Hz; CH₃-CH; 3H); 1,76 (s;
CH₃-C=; 3H); 3,64 (s; OCH₃; 3H); 4,47 (s;
=CH-; 1H); 4,62 (qaxd; J = 7 Hz; Ph-CH; 1H);
7,26 (s; Aromat; 5H); 8,90 (s breit; NH; 1H).

b) Analog wurde aus Acetessigsäuremethylester und S-(-)-1-Phenylethylamin der entsprechende S-(+)-3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-butensäuremethylester hergestellt.

Ausbeute: 51%; Sdp._{0,8}:130°C (teilweise Polymerisation während der Destillation); $[\alpha]_D^{25}$ (c = 2; EtOH) = +512°.

c) Aus Acetessigsäureethylester und R-(+)-1-Phenylethylamin wurde der R-(-)-3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-butensäure-

ethylester hergestellt.

Ausbeute: 40%; Sdp._{0,6}: 120°C (teilweise Polymerisation während der Destillation); $[\alpha]_D^{25}$ (c = 2; EtOH) = -447°.

UV (in EtOH): $\lambda_{\text{max.}}$ = 288 nm

IR (Film): 3280 (NH); 1650 (COOCH₃); 1610/1492 (Ar);
1265 (OCH₃); 760/700 (5 benachbarte arom. H's);

NMR (CDCl₃): 1,26 (t; J = 7,5 Hz; CH₃-CH₂-; 3H); 1,49 (d; J = 7 Hz; CH₃-CH-; 3H); 1,74 (s; CH₃-C=; 3H);
4,08 (qa; J = 7,5 Hz; CH₂-CH₃; 2H); 4,44 (s; -CH=; 1H); 4,58 (qaxd; Ph-CH; 1H); 7,20 (s; Aromat; 5H); 8,85 (s breit; NH; 1H)

d) Aus Acetessigsäure-t-butylester und R-(+)-1-Phenylethylamin wurde der R-(-)-3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-butensäure-t-butylester hergestellt.

Ausbeute: 79%; Sdp._{0,4}: 115°C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 2; EtOH) = -528°

IR (Film): 3280 (NH); 1650 (COOCH₃); 1610/1490 (Aromat)
750/700 (5 benachbarte arom. H's)

NMR (CDCl₃): 1,47 (s; t-Bu; 9H); 1,49 (d; J = 7 Hz; CH₃-CH; 3H); 1,71 (s; CH₃-C=; 3H); 4,37 (s; =CH-; 1H); 4,55 (qaxd; Ph-CH-; 1H); 7,19 (s; Aromat; 5H); 8,60 (s breit; NH; 1H)

1.2 Herstellung von 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäureestern

a) 25,0 g R-(-)-Methylester (0,114 Mol) wurden in 100 ml Methanol gelöst, mit 1,0 g Platin 5% auf Kohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 10 Std beendet und betrug 96%

der Theorie. Der Katalyt wurde abfiltriert, die Lösung im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Dabei isolierte man als Hauptfraktion mit einem $Sdp_{0,5}$: 88-92°C 23,2 g (92%) 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäuremethylester als Diastereomergemisch (laut NMR: 73% 1'R, 3R und 27% 1'R, 3S-Isomer).

IR (Film): 3430/3360 (NH); 1738 (COOCH₃); 1600 (Aromat); 761/702 (5 benachbarte arom. H's)

NMR (CDCl₃): 1,02 (d; J = 6 Hz; $\underline{CH_3}$ -CH-CH₂; 3H); 1,31 (d; J = 7 Hz; Ph-CH- $\underline{CH_3}$; 3H); 1,53 (s breit; NH; 1H); 2,30 (d; J = 5 Hz; - $\underline{CH_2}$ - von RS-Isomer; 0,54 H); 2,42 (d; J = 5 Hz; - $\underline{CH_2}$ von RR-Isomer; 1,46 H); 2,95 (qaxdx; CH₃- \underline{CH} -CH₂; 1H); 3,60 (s; OCH₃ von RS-Isomer; 0,81 H); 3,63 (s; OCH₃ von RR-Isomer; 2,19 H); 3,87 (qaxd; Ph- \underline{CH} -; 1H); 7,28 (s; Aromat; 5H)

b) Analog wurde aus dem S-(+)-Methylester der entsprechende 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäuremethylester als Diastereomergemisch erhalten (laut NMR; 73% 1'S, 3S und 27% 1'S, 3R-Isomer).

Ausbeute 79%.

c) Ausgehend vom R-(-)-Ethylester erhielt man 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäureethylester als Diastereomergemisch (laut NMR; ca. 65% 1'R, 3R und ca. 35% 1'R, 3S-Isomer).

Ausbeute: 76%; $Sdp_{0,5}$: 100-110°C.

IR (Film); 3430/3330 (NH); 1732 (COOCH₃); 1600 (Aromat); 760/700 (5 benachbarte arom. H's)

NMR (CDCl_3): 1,03 (d; $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$; 3H); 1,11 (t; $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 3H); 1,31 (d; $J = 6,5 \text{ Hz}$; Ph-CH-CH_3 ; 3H); 1,60 (s breit; 1H); 2,28 (d; $J = 5 \text{ Hz}$; $\text{-CH}_2\text{-COO-}$ von RS-Isomer; 0,7 H); 2,40 (d; $J = 5 \text{ Hz}$; $\text{-CH}_2\text{-COO-}$ von RR-Isomer; 1,3 H); 2,95 (qaxdxd; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$; 1H); 3,92 (qaxdxd; Ph-CH ; 1H); 4,11 (qa; $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$; 2H); 7,25 (s; Aromat; 5H)

d) Aus dem R-(-)-t-Butylester erhielt man 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäure-t-butylester als Diastereomergemisch (laut NMR: 73% 1'R, 3R und 27% 1'R, 3S-Isomer).

Ausbeute: 93%; Sdp._{0,5}: 95-97°C.

IR (Film): 3430/3240 (NH); 1730 (COOCH_3); 1600 (Aromat); 760/700 (5 benachbarte arom H's)

NMR (CDCl_3): 1,02 (d; $J = 7 \text{ Hz}$; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$; 3H); 1,31 (d; $J = 6,5 \text{ Hz}$; Ph-CH-CH_3 ; 3H); 1,44 (s; t-Bu des RS-Isomers; 2,43 H); 1,45 (s; t-Bu des RR-Isomeren; 6,57 H); 2,11 (d; $J = 5 \text{ Hz}$; $\text{-CH}_2\text{-}$ des RS-Isomers; 0,54 H); 2,28 (d; $J = 5 \text{ Hz}$; $\text{-CH}_2\text{-}$ des RR-Isomers; 1,46 H); 2,90 (qaxdxd; $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2$; 1H); 3,86 (qa; $\text{CH}_3\text{-CH-Ph}$; 1H); 7,23 (s; Aromat; 5H)

1.3 Herstellung und Umkristallisation der Hydrochloride von 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäureestern

a) 20,0 g (90,4 mmol) des rohen Diastereomergemisches (73% RR und 27% RS) des Methylesters wurden in 300 ml

Ether gegeben und die Lösung unter Eiskühlung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Der Kristallbrei wurde abgenutscht und getrocknet. Man isolierte schliesslich 23,3 g (100%) des Hydrochlorids von 3-(1'-Methylbenzylamino)-butansäuremethylesters als Diastereomergemisch (Smp = 195-198°C). 16,0 g (62,1 mMol) dieses Hydrochlorids wurden in 32 ml Methanol heiss gelöst. Durch langsame Zugabe von 80 ml Aceton wurde das angereicherte RR-Isomere zur Kristallisation gebracht. Abnutschen und Trocknen ergaben 8,55 g (53%) farblose Kristalle des RR-Hydrochlorids (Smp. = 210-212°C).

Nochmalige Umkristallisation nach dem gleichen Verfahren lieferte schliesslich ein RR-Hydrochlorid mit einem Smp. von 225-227°C.

1.4 Herstellung von 3-Aminobuttersäureestern

a) 8,35 g (32,4 mMol) des zweimal umkristallisierten Hydrochlorids des RR-Methylesters wurden in 50 ml Wasser gegeben, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in 70 ml Methanol aufgenommen. Anschliessend wurde mit 0,8 g Palladium 5% auf Kohle versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme war nach 24 Std beendet und betrug 95% der Theorie. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand destilliert. Dabei isolierte man als Hauptfraktion 2,78 g (73%) farblosen R-(-)-3-Aminobuttersäure-

methylester (Sdp.₁₀:60°C). $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1; EtOH) = -32,0°.

IR (Film): 3380/3300 (NH₂); 1735 (COOCH₃); 1595 (NH₂)

NMR (CDCl₃): 1,13 (d; J = 6,5 Hz; CH₃-CH; 3H); 1,49 (s; NH₂; 2H); 2,0-2,7 (m; -CH₂-; 2H); 3,37 (sex. mit Feinaufspaltung; J ca. 6,5 Hz; -CH-; 1H); 3,67 (s; OCH₃; 3H);

b) Analog erhielt man aus dem zweimal umkristallisierten Hydrochlorid des SS-Methylesters den entsprechenden S-(+)-3-Aminobuttersäuremethylester in 73% Ausbeute.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1; EtOH) = +32,2°.

1.5 Herstellung von 3-Aminobuttersäuren

a) 700 mg (5,98 mMol) des R-(-)-Methylesters wurden in 8 ml konz. Salzsäure gegeben und für 5 Std bei 85°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, in 2 ml Methanol gelöst und langsam mit 1,11 g (5,98 mMol) Tributylamin versetzt. Die Fällung wurde durch Zugabe von 15 ml Methylenchlorid vervollständigt. Abnutschen und Trocknen des Festkörpers ergab schliesslich 550 mg (89%) farblose R-(-)-3-Aminobuttersäure. Smp. = 214-215°C.

$[\alpha]_D^{25}$ (c = 1; H₂O) = -34,8° (optische Reinheit 90%)

b) Analog wurde aus dem S-(+)-Methylester die entsprechende S-(+)-3-Aminobuttersäure erhalten. Ausbeute: 80%, Smp. = 215°C; $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1; H₂O) = -36,5° (optische Reinheit 94%).

Beispiel 2Herstellung des R-3-Aminopentansäuremethylesters2.1 Herstellung von 3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-pentensäuremethylester

62,4 g (0,47 Mol) 3-Oxopentansäuremethylester und 54,5 g (0,45 Mol) R-(+)-1-Phenylethylamin wurden mit 1,0 g Essigsäure in 150 ml Toluol 3 Stunden am Rückfluss erhitzt.

Das Reaktionswasser (8,1 ml = 100% der Theorie) wurde über einen Wasserabscheider entfernt.

Die Lösung wurde dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und schliesslich am Hochvakuum destilliert.

Als Hauptfraktion (Sdp._{0,07}:118°C) isolierte man 94,2 g Produkt mit einer Reinheit von 99,6%.

UV (in MeOH): $\lambda_{\text{max.}}$ = 289 nm ($\epsilon_{\text{max.}}$ = 10010)

IR (dünne Schicht) [cm⁻¹] : 3280 (NH), 1660 (CO, Ester)
1600 (Aromat, C=C)

NMR (CDCl₃) 300 Mhz: 1,0 (t; J = 7,5 Hz; 3CH₃); 1,52 (d; J = 6,8 Hz; 3CH₃); 1,99 (-CH₂-); 2,16 (-CH₂); 3,67 (s, Esterprot); 4,52 (s, Olefinprot); 4,67 (Methinprot); 7,35-7,2 (aromat.H); 9,03 (d, breit, 1NH-Prot).

2.2 Herstellung von 3-(1'-Methylbenzylamino)-pentensäuremethylester

25,0 g (0,102 Mol) 3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-pentensäuremethylester wurden in 100 ml abs. Methanol gelöst, mit 1,0 g Platin auf Kohle 5% versetzt und bei Raumtemperatur und

Normaldruck hydriert. Nach 24 Stunden war die Wasserstoffabsorption beendet (2,9 l). Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte die Reaktionslösung ein und destillierte den Rückstand im Hochvakuum.

Als Hauptfraktion (Sdp._{0,3}:75°C) wurden 21,3 g Produkt mit einer Reinheit von 99,2% erhalten.

IR (dünne Schicht) [cm⁻¹]: 3340 (NH); 1730 (CO, Ester);
1600 (Aromat C=C)

NMR (CDCl₃) 300 Mhz: 0,85 (t; J = 7,4 Hz; 3CH₃ Prot);
1,31 (d; J = 6,6 Hz; 3CH₃ Prot);
1,40 (2-CH₂- Prot);
1,48 (s, breit; 1NH-Prot);
2,32 (2CH₃ vom RS Isomer);
2,43 (2-CH₂- vom RR Isomer);
2,72 (1 Methinprot);
3,61 (s; 3 Esterprot vom RS Isomer);
3,66 (s; 3 Esterprot vom RR Isomer);
3,87 (q; 1 Methinprot; J = 6,5 Hz);
7,4-7,18 (5 aromat.Prot).

2.3 Herstellung und Umkristallisation des Hydrochlorids des 3-(1'-Methylbenzylamino)-pentansäuremethylesters

28,6 g des rohen Diastereomergemisches Methylesters wurden in 410 ml Ether gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Der Kristallbrei wurde abgenutscht und getrocknet. Man isolierte 31,0 g des Hydrochlorids des 3-(1'-Methylbenzylamino)-pentansäuremethylesters als Diastereomergemisch vom Smp. 174-174°C. 31,0 g des rohen Hydrochlorids wurden in 50 ml Methanol heiss ge-

löst und durch Zugabe von 160 ml Aceton zur Ausfällung gebracht.

Man erhielt 9,9 g weisses Produkt vom Smp. 195-196°C.

2.4 Herstellung des R-(-)-3-Aminopentansäureester

9,8 g (0,036 Mol) des umkristallisierten Hydrochlorids des RR-Methylesters wurden in 50 ml Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in 120 ml Methanol aufgenommen. Anschliessend wurde mit 1,2 g Palladium auf Kohle 5% versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 38 Stunden beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand destilliert.

Dabei isolierte man als Hauptfraktion (Sdp.₄: 52-57°C)

3,6 g Produkt mit einem Gehalt von 88,9%.

Die optische Drehung der Fraktion betrug $[\alpha]_D^{25} = -26,1^\circ$ (c=1, EtOH).

IR [cm⁻¹]: 3385, 3300 (NH); 1733 (CO, Ester); 1595 (NH);
840 (NH wagging)

NMR (CDCl₃) 300 Mhz: 0,94 (t; J = 7,2 Hz; 3CH₃ Prot);
1,43 (2-CH₂-Prot);
1,45 (s, breit; 2NH-Prot);
2,26 (1-CH₂-Prot; J = 9 Hz);
2,48 (1-CH₂-Prot);
3,11 (1-Methin Prot);
3,69 (s; 3 Esterprot).

Beispiel 3Herstellung von R-(-)-3-Aminohexansäureethylester3.1 Herstellung des 3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-hexensäure-ethylesters

76,6 g (0,47 Mol) Butyrylessigsäureethylester, 54,5 g (0,45 Mol) R-(+)-1-phenylethylamin und 1,0 g konz. Essigsäure wurden in 150 ml Toluol gelöst und 3 Stunden am Rückfluss erhitzt.

Das Reaktionswasser (8,5 ml) wurde über einen Wasserabscheider entfernt. Anschliessend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Als Rückstand blieben 125,6 g farblose Lösung (Rohprodukt).

125,6 g dieses Rohproduktes wurden im Hochvakuum destilliert. Als Hauptfraktion (Sdp._{0,08}:147°C) erhielt man 108,3 g Produkt mit einer Reinheit von 99,3%.

UV (in EtOH): $\lambda_{\text{max.}}$ = 288 nm ($\epsilon_{\text{max.}}$ = 21212)

205 nm ($\epsilon_{\text{max.}}$ = 10808)

IR (dünne Schicht) [cm^{-1}]: 3280 (NH); 1650 (CO Ester);

1600 (Aromat, C=C);

760, 700 (C-H Aromat)

NMR (CDCl_3) 300 Mhz: 0,87 (t; 3CH₃ Prot; J = 7,5 Hz);
1,27 (t; 3 Esterprot; J = 8,0 Hz);
1,33-1,55 (3-CH₃ Prot.; J = 7,0 Hz);
1,51 (d; 3CH₃ Prot; J = 6,8 Hz);
1,86-2,16 (2-CH₂-Prot);
4,13 (q; 2 Esterprot);
4,50 (s; 1-olef.Prot);
4,64 (q; 1 Methinprot);
7,18-7,35 (5 aromat.Prot);
9,03 (d, breit; 1 NH Prot).

3.2 Herstellung des 3-(1'-Methylbenzylamino)-hexansäureethyl- esters

52,2 g (0,1 Mol) 3-(1'-Methylbenzylamino)-2Z-hexensäure-
ethylester wurden in 200 ml abs. Ethanol gelöst, mit 2,0 g
Platin auf Kohle 5% versetzt und bei Raumtemperatur und
Normaldruck hydriert. Nach 27 Stunden war die Wasserstoff-
aufnahme beendet (4,25 l). Man filtrierte vom Katalysator
ab, dampfte die Reaktionslösung ein und destillierte den
Rückstand im Hochvakuum. Man erhielt:

- | | | | |
|-------------|--------|-----------|-----------------------------|
| 1. Fraktion | 0,6 g | GC: 81,2% | Sdp _{0,05} = 82°C |
| 2. Fraktion | 5,7 g | GC: 86,5% | Sdp _{0,05} = 95°C |
| 3. Fraktion | 37,7 g | GC: 97,4% | Sdp _{0,04} = 105°C |
| 4. Fraktion | 3,9 g | GC: 57,7% | Sdp _{0,08} = 116°C |

Dies entsprach 44,4 g 100%igem Produkt \approx 84,3% Ausbeute,
bezogen auf 100%iges Edukt.

UV (in EtOH) $\lambda_{\text{max.}}$ = 289 nm ($\epsilon_{\text{max.}}$ = 1106)

IR (dünne Schicht) [cm⁻¹]: 3320 (NH); 1730 (CO Ester);

1600 (C=C, Aromat);

760, 700 (C-H Aromat);

NMR (CDCl₃) 300 Mhz: 0,82 (t; 3CH₃ von RR Isomer);
0,88 (t; 3CH₃ von RS Isomer);
1,27 (t; 3 Esterprot);
1,20-1,52 (4-CH₂-Prot);
1,32 (d; 3CH₃ Prot);
1,50 (s, breit; 1NH Prot);
2,27-2,50 (2-CH₂-Prot);
2,77 (1 Methinprot);
3,88 (q; 1 Methinprot);
4,13 (q; 2 Esterprot);
7,18-7,36 (5 aromat. Prot).

3.3 Herstellung und Umkristallisation des 3-(1'-Methylbenzylamino)-hexansäureethylesters

36,4 g des rohen Diastereomergemisches des Ethylesters wurden in 460 ml Ether gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Der Kristallbrei wurde abgenutscht und getrocknet.

Man isolierte 29,7 g des Hydrochlorids des 3-(1'-Methylbenzylamino)-hexansäureethylesters als Diastereomergemisch vom Smp. 126-130°C. 28,6 g des rohen Hydrochlorids wurden heiss aus 25 ml Ethanol umkristallisiert.

Man erhielt 15,0 g Produkt vom Smp. 138-139°C.

15,0 g des umkristallisierten Hydrochlorids wurden nochmals heiss aus 15 ml Ethanol umkristallisiert.

Man erhielt 12,6 g weisses Produkt vom Smp. 141-142°C.

3.4 Herstellung des R-(-)-3-Aminohexansäureethylesters

12,5 g des zweimal umkristallisierten Hydrochlorids des RR-Ethylesters wurden in 75 ml Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in 140 ml Ethanol aufgenommen, Anschliessend wurde mit 1,4 g Palladium auf Kohle 5% versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 38 Stunden beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand destilliert. Dabei isolierte man:

1. Fraktion 1,01 g GC: 88,7% Sdp.₂ 55°C
2. Fraktion 3,62 g GC: 95,5% Sdp.₂ 57°C
3. Fraktion 0,30 g GC: 96,6% Sdp.₂ 56°C

Dies entsprach 4,65 g 100%igem Produkt $\hat{=}$ 70,0% Ausbeute.

Die optische Drehung der 2. Fraktion betrug $[\alpha]_D^{25} = -23,2^\circ$.

(c = 1, EtOH).

IR [cm⁻¹]: 3380, 3300 (NH-); 1734 (CO, Ester);
1595 (NH); 840 (NH wagging);

NMR (CDCl₃) 300 Mhz: 0,94 (3-CH₃ Prot);
1,27 (t; 3 Esterprot);
1,30-1,50 (4-CH₂-Prot);
1,43 (s, breit; 2NH Prot);
2,24 (1-CH₂-Prot);
2,46 (1-CH₂-Prot);
3,13-3,24 (1 Methinprot);
4,16 (q; 2 Esterprot; J = 7,1 Hz).

Beispiel 4

Herstellung von R-(-)-3-Amino-4-benzylbuttersäuremethylester

4.1 Herstellung des 3-(1'-Methylbenzylamino)-4-benzyl-2Z-buten-säuremethylesters

40,5 g (0,2 Mol) 3-Oxo-4-benzylbuttersäuremethylester,
24,2 g (0,2 Mol) R-(+)-1-Phenylethylamin und 1,0 g konz.
Essigsäure wurden in 100 ml Toluol gelöst und 1,5 Stunden
am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionswasser (3,6 ml) wurde
über einen Wasserabscheider entfernt. Anschliessend wurde
die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand
wurde über Kieselgel mit Ether/Petrolether 1:1 filtriert.

Man erhielt 66,85 g Rohprodukt (GC: 89,2%). Dies entsprach 59,6 g 100%iges Produkt $\hat{=}$ 96,3% Ausbeute, bezogen auf 100%iges R-(+)-1-Phenylethylamin.

UV (in EtOH): $\lambda_{\text{max.}}$ = 289 nm ($\epsilon_{\text{max.}}$ = 18914)
205 nm ($\epsilon_{\text{max.}}$ = 13339)

IR (dünne Schicht) [cm^{-1}]: 3280 (NH); 1655 (CO, Ester);
1605 (C=C, Aromat)
790, 700 (C-H, Aromat)

NMR (CDCl_3) 300 Mhz: 1,47 (d; 3- CH_3 Prot);
2,19-2,44 (2- CH_2 -Prot);
2,52-2,78 (2- CH_2 -Prot);
3,67 (s; 3 Esterprot);
4,55 (q; 1 Methinprot);
4,58 (s; 1 olef. Prot);
6,97-7,34 (10 arom. Prot);
9,06 (d, breit; 1NH-Prot).

4.2 Herstellung des 3-(1'-Methylbenzylamino)-4-benzylbuttersäuremethylesters

15,3 g (0,049 Mol) 3-(1'-Methylbenzylamino)-4-benzyl-2Z-butensäuremethylester wurden in 50 ml abs. Methanol gelöst, mit 0,5 g Platin auf Kohle 5% versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 60 Stunden war die Wasserstoffaufnahme beendet (1,2 l). Man filtrierte vom Katalysator ab, dampfte die Reaktionslösung ein und destillierte den Rückstand im Hochvakuum.

Man erhielt 13,8 g Produkt (GC: 93,2%, Sdp._{0,3}: 156°C).

Dies entsprach 12,9 g 100%igem Produkt $\hat{=}$ 83,8% Ausbeute.

NMR (CDCl_3) 300 Mhz: 1,38 (d; 3HC_3 Prot von RS Isomer);
1,41 (d; 3CH_3 Prot von RR Isomer);
1,70 (s, breit; 1NH Prot);
1,70-1,95 (2-CH_2 -Prot);
2,44-3,00 (4-CH_2 -; 1 Methinprot);
3,62 (s; 3 Esterprot von RS Isomer);
3,65 (s; 3 Esterprot von RR Isomer);
3,87 (quintett, 1 Methinprot);
7,01-7,38 (10 aromat. Prot).

4.3 Herstellung und Umkristallisation des Hydrochlorids des 3-(1'-Methylbenzylamino)-4-benzylbuttersäuremethylesters

13,8 g des rohen Diastereomergemisches des Methylesters wurden in 150 ml Ether gelöst und die Lösung unter Eiskühlung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Der Kristallbrei wurde abgenutscht und getrocknet. Man isolierte 12,3 g des Hydrochlorids als Diastereomergemisch vom Smp. $177\text{-}180^\circ\text{C}$. 12,2 g dieses Produktes wurden heiss in 27 ml Methanol gelöst und durch Zugabe von 75 ml Aceton zur Fällung gebracht.

Man erhielt 6,3 g Produkt mit einem Smp. von $189\text{-}190^\circ\text{C}$.

4.4 Herstellung des R-(-)-3-Amino-4-benzylbuttersäuremethylesters

6,2 g des umkristallisierten Hydrochlorids des RR-Methylesters wurden in 50 ml Wasser gelöst, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in 60 ml abs. Methanol aufgenommen. Anschliessend wurde mit 0,6 g

Palladium auf Kohle 5% versetzt und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 60 Stunden beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhielt:

1. Fraktion 0,9 g GC: 93,5% Sdp._{0,2}: 98°C
2. Fraktion 1,4 g GC: 95,4% Sdp._{0,2}: 100°C
3. Fraktion 0,1 g GC: 93,7% Sdp._{0,1}: 95°C

Dies entsprach 2,3 g 100%igem Produkt \approx 60,8% Ausbeute.

Die optische Drehung der 2. Fraktion betrug $[\alpha]_D^{25} = -2,3^\circ$ (c = 1, EtOH).

UV (in EtOH): $\lambda_{\text{max.}} = 208 \text{ nm}$ ($\epsilon_{\text{max.}} = 8414$)

IR (dünne Schicht) $[\text{cm}^{-1}]$: 3390 (NH); 1735 (CO Ester);

1600 (C=C Aromat); 1590 (NH);

750, 700 (C-H Aromat);

NMR (CDCl_3) 300 Mhz: 1,45 (s, breit; 2NH Prot);

1,58-1,82 (2- CH_2 -Prot);

2,31 (1- CH_2 -Prot);

2,50 (1- CH_2 -Prot);

2,58-2,80 (2- CH_2 -Prot);

3,21 (1 Methinprot);

3,68 (s; 3 Esterprot);

7,14-7,33 (5 aromat. Prot).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver 3-Aminocarbonsäuren bzw. deren Ester aus β -Ketosäureestern, dadurch gekennzeichnet, dass man β -Ketosäureester mit chiralen Aminen in die entsprechenden Enamine überführt, diese durch Hydrierung in Gegenwart eines Platinkatalysators in die entsprechenden N-substituierten Aminosäureester überführt, letztere durch Einleiten von HCl-Gas in die Hydrochloride überführt, durch Umkristallisation und Umfällen die gewünschten diastereomeren N-substituierten Aminosäureesterhydrochloride abtrennt, diese neutralisiert und aus diesen neutralisierten Produkten durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Palladiumkatalysators die gewünschten optisch aktiven 3-Aminocarbonsäureester freisetzt und isoliert oder durch Verseifung in die Säuren überführt.
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als chirales Amin Phenylethylamin verwendet.
3. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung des Enamins mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Platinkatalysators durchführt.
4. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man 3 bis 5 Gew.% Platinkatalysator, bezogen auf eingesetztes Enamin, anwendet, der 2 bis 10% Platin auf einem Trägermaterial besitzt.

5. Verfahren nach Patentansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Trennung der diastereomeren Hydrochloride der N-substituierten Aminosäureester mittels Umkristallisation durchführt.
6. Verfahren nach Patentansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrogenolyse in Gegenwart eines Palladiumkatalysators durchführt.
7. Verfahren nach Patentansprüchen 1 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass man 9 bis 15 Gew.% Palladiumkatalysator, bezogen auf eingesetzten N-substituierten Aminocarbonsäureester, anwendet, der 2 bis 10% Palladium auf einem Trägermaterial besitzt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0144980

Nummer der Anmeldung

EP 84 11 4853

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 89, Nr. 23, 4. Dezember 1978, Seite 668, Zusammenfassung Nr. 197899s, Columbus, Ohio, US; M. FURUKAWA et al.: "Asymmetric syntheses of beta-amino acids and aspartic acid by the Reformatskii reaction", & CHEM. PHARM. BULL. 1978, 26(1), 260-3	1	C 07 C 99/00 C 07 C 99/12 // C 07 C 101/04 C 07 C 101/18
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 92, Nr. 15, 14. April 1980, Seite 741, Columbus, Ohio, US; M. FURUKAWA et al.: "Asymmetric syntheses of beta-amino acids by the reduction of enamines", & CHEM. PHARM. BULL. 1979, 27(9), 2223-6	1-7	
Y	--- EP-A-O 062 840 (MERCK) * Ansprüche; Seiten 20,21 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
Y	--- DE-B-1 073 501 (HENKEL) * Anspruch *	1	C 07 C 99/00 C 07 C 101/00

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			

Recherchenort
DEN HAAG

Abschlußdatum der Recherche
08-09-1986

Prüfer
MOREAU J.M.

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE

X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie

A : technologischer Hintergrund

O : nichtschriftliche Offenbarung

P : Zwischenliteratur

T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze

E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

D : in der Anmeldung angeführtes Dokument

L : aus andern Gründen angeführtes Dokument

& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.